



(43) 国際公開日  
2005 年 1 月 6 日 (06.01.2005)

**PCT**

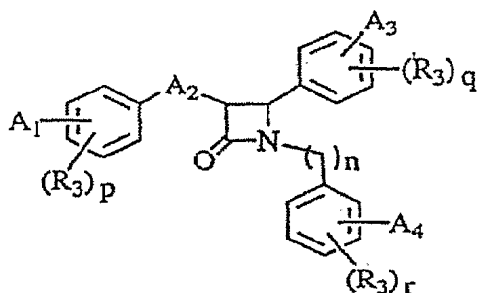
(10) 国際公開番号  
**WO 2005/000353 A1**

- |   |  |
|---|--|
| <p>(51) 国際特許分類7: <b>A61K 45/00</b>, 31/397, A61P 3/06, 9/10 // C07D 405/10, 405/12</p>  | <p>更埴市 八幡 2 6 7 1-1 0 Nagano (JP). 小坂井 一宏 (<b>KOSAKAI, Kazuhiro</b>) [JP/JP]; 〒386-1321 長野県 上田市 大字 保野 1 0 5 4-7 Nagano (JP).</p>   |
| <p>(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/008678</p>   |  |
| <p>(22) 国際出願日: 2004 年 6 月 15 日 (15.06.2004)</p>   | <p>(74) 代理人: 田中 宏, 外 (<b>TANAKA, Hiroshi et al.</b>); 〒105-0001 東京都 港区 虎ノ門一丁目 1 9 番 1 4 号 邦楽ビル 7 階 Tokyo (JP).</p>   |
| <p>(25) 国際出願の言語: 日本語</p>  |  |
| <p>(26) 国際公開の言語: 日本語</p>  |  |
| <p>(30) 優先権データ: 特願2003-185171 2003 年 6 月 27 日 (27.06.2003) JP</p>   |  |
| <p>(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 壽製薬株式会社 (<b>KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.</b>) [JP/JP]; 〒389-0601 長野県 埴科郡 坂城町 大字 坂城 6 3 5 1 番地 Nagano (JP).</p>                                  | <p>(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.</p> |
| <p>(72) 発明者; および</p>  |  |
| <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 富山 泰 (<b>TOMIYAMA, Hiroshi</b>) [JP/JP]; 〒389-0601 長野県 埴科郡 坂城町 大字 坂城 1 1 1 3 番地 Nagano (JP). 横田 昌幸 (<b>YOKOTA, Masayuki</b>) [JP/JP]; 〒387-0023 長野県</p> | <p>(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, KE, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,</p>  |

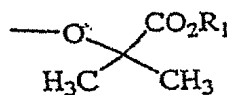
[続葉有]

**(54) Title:** SERUM CHOLESTEROL LOWERING AGENT OR PREVENTIVE OR THERAPEUTIC AGENT FOR ATHEROSCLEROSIS

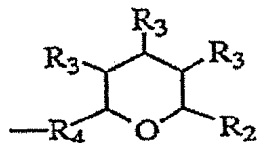
(54) 発明の名称: 血清コレステロール低下剤或はアテローム性動脈硬化症の予防又は治療剤



..... (I)



..... (b)



..... (a)

**(57) Abstract:** A serum cholesterol lowering agent or a preventive or therapeutic agent for atherosclerosis, which each comprises a combination of a compound represented by the following general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof with a cholesterol biosynthesis inhibitor and/or a fibrate type cholesterol lowering agent. (I) (b) (a) [In the formula, A<sub>1</sub>, A<sub>3</sub>, and A<sub>4</sub> each is hydrogen, a group represented by the formula (b), or a group represented by the formula (a), provided that at least one of these is a group represented by the formula (a); A<sub>2</sub> is C<sub>1-5</sub> alkyl, etc.; and n, p, q, and r each is an integer of 0, 1, or 2.]

[続葉有]



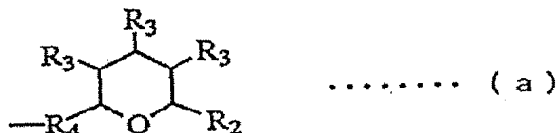
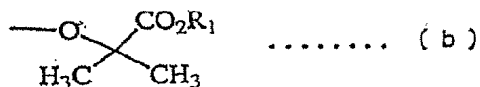
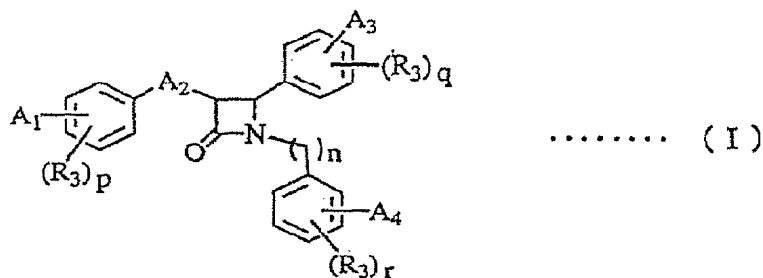
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(57) 要約:

下記一般式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤とを組み合わせるなる血清コレステロール低下剤或いはアテローム性動脈硬化症の予防又は治療剤である。



(式中、 $A_1$ 、 $A_3$ 及び $A_4$ は、水素原子、(b)式で表される基又は(a)式で表される基であって、これらのうちいずれか1つ以上は必ず(a)式で表される基であり、 $A_2$ は、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル基等である。 $n$ 、 $p$ 、 $q$ 及び $r$ は0、1又は2の整数を表す。)

## 明細書

血清コレステロール低下剤或はアテローム性動脈硬化症の予防又は治療剤

## 5 技術分野

本発明は、血清コレステロールの低下或はアテローム性動脈硬化症の予防又は治療として有用な薬剤組成物に関し、更に詳しくは、C-配糖体を分子内に有する $\beta$ -ラクタムコレステロール吸収阻害剤とコレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤とを組合せた薬剤組成物に関する。

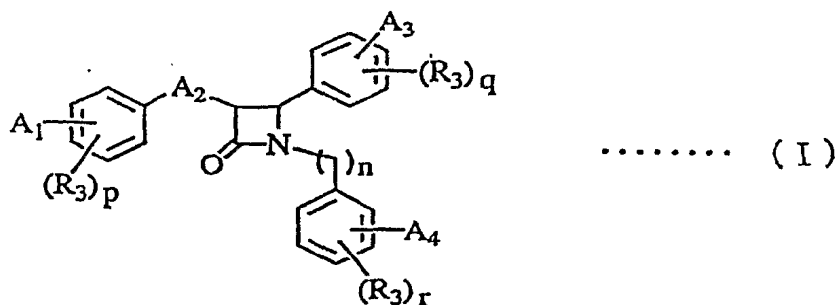
## 背景技術

従来から、血清コレステロールの低下及びアテローム性動脈硬化症の予防又は治療に、コレステロール生合成阻害剤やフィブラート系コレステロール低下剤が広く用いられ、また $\beta$ -ラクタムコレステロール吸収阻害剤とコレステロール生合成阻害剤とを併用することも提案されている（特表平8-505141号公報）。本出願人は、先にC-配糖体を分子内に有する $\beta$ -ラクタム化合物が優れた血清コレステロールの低下作用を有し、血清コレステロール低下剤に有用であることを発表した（国際公開第02/066464号パンフレット）。

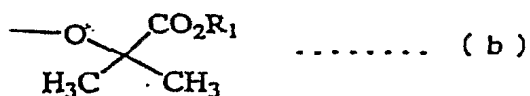
本発明は、更に優れた血清コレステロール低下剤或はアテローム性動脈硬化症の予防又は治療剤を提供することを目的とする。

## 発明の開示

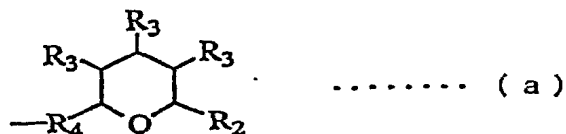
25 本発明は、次の一般式（I）で表される化合物又はその薬学的に許容する塩と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤とを組合わせてなる血清コレステロール低下剤或はアテローム性動脈硬化症の予防又は治療剤である。



[式中、 $A_1$ 、 $A_3$  及び  $A_4$  は、水素原子、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$  のアルキル基、 $C_1 \sim C_5$  のアルコキシ基、 $-COOR_1$ 、次式：



(式中、 $R_1$  は水素原子又は  $C_1 \sim C_5$  のアルキル基である。) で表される基、又は次式：



- 5 [式中、 $R_2$  は  $-CH_2OH$  基、 $-CH_2OC(O)-R_1$  基又は  $-CO_2-R_1$  基である。 $R_3$  は  $-OH$  基又は  $-OC(O)-R_1$  基である。、 $R_4$  は  $-(CH_2)_kR_5(CH_2)_1-$  (但し、 $k$  と  $1$  は  $0$  又は  $1$  以上の整数であり、 $k+1$  は  $10$  以下の整数) であり、 $R_4$  基は炭素原子-炭素原子の結合でテトラヒドロピラン環に結合している。また  $R_5$  は結合を表し、単結合 ( $-$ )、 $-CH=CH-$ 、 $-OCH_2-$ 、カルボニル基又は  $-CH(OH)-$  である。]
- 10 表される基であり、 $A_1$ 、 $A_3$  及び  $A_4$  のいずれか  $1$  つ以上は必ず上記 (a) 式で表される基である。 $A_2$  は、 $C_1 \sim C_5$  のアルキル鎖、 $C_1 \sim C_5$  のアルコキシ鎖、 $C_1 \sim C_5$  のアルケニル鎖、 $C_1 \sim C_5$  のヒドロキシアルキル鎖又は  $C_1 \sim C_5$  のカルボニルアルキル鎖である。 $n$ 、 $p$ 、 $q$  及び  $r$  は  $0$ 、 $1$  又は  $2$  の整数を表す]
- 15

また、本発明は、前記一般式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許

容しうる塩と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤とを配合してなる血清コレステロール低下剤或はアテローム性動脈硬化症の予防又は治療剤である。また、本発明は、前記一般式（I）で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩を収納した容器と、

5 コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤を収納した容器とを単一包装してキットの形態にした血清コレステロール低下剤或はアテローム性動脈硬化症の予防又は治療剤である。また、前記一般式（I）で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤とは同時

10 投与しても又は逐次的に投与してもよい。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明は、前記一般式（I）で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤とを組合せてなる薬剤である。この組み合わせてなる薬剤とは、

15 具体的には、①一般式（I）で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩とコレステロール生合成阻害剤とを併用した薬剤、②一般式（I）で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩とフィブラート系コレステロール低下剤とを併用した薬剤、③一般式（I）で表される化合物又はその薬学的

20 に許容しうる塩とコレステロール生合成阻害剤とフィブラート系コレステロール低下剤とを併用した薬剤を意味する。この併用とは併用して投与することを意味し、その際は同時投与でも、逐次投与であってもよい。

本発明で用いる前記一般式（I）で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩は、血清コレステロール低下作用を有する。この化合物は国際公開

25 第02/066464号パンフレットに発表されている。この血清コレステロール低下作用を発揮するC-配糖体を分子内に有する $\beta$ -ラクタム化合物は、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤とを組合せて用いることにより、血清コレステロール低下効果或はア

テローム性動脈硬化症の予防又は治療効果について、相乗効果を発揮する。

本発明で用いる前記一般式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩は、例えば、表 1～表 12 に示す化合物である。

表 1

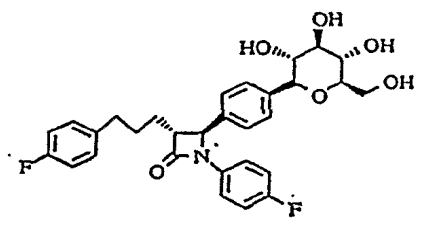
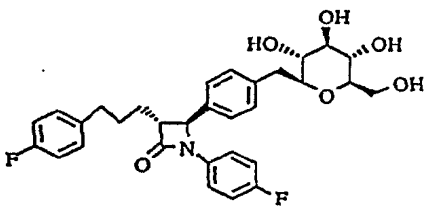
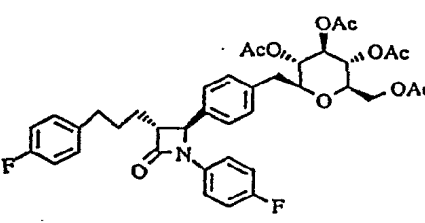
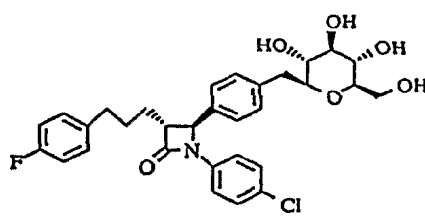
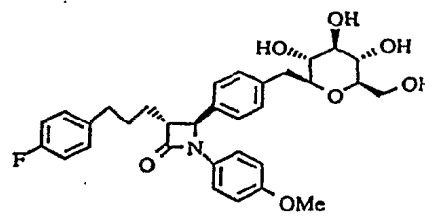
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
1		89-90	-40.4 (C=0.5, MeOH)
2		110-112	-33.2 (C=0.5, MeOH)
3		56-58	
4		76-78	
5		73-75	

表 2

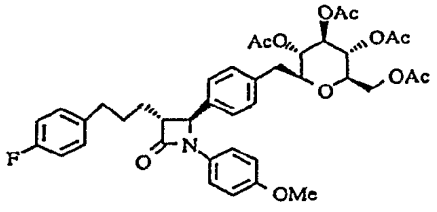
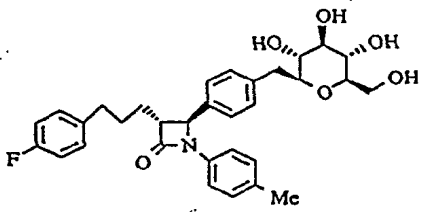
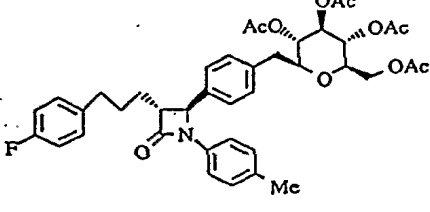
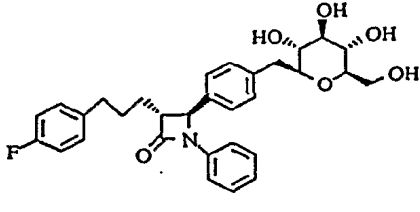
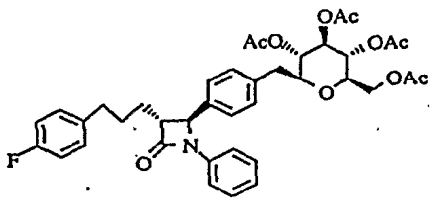
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
6		60-62	
7		80-82	-46.7 (C=0.3, MeOH)
8		56-58	
9		84-86	-40.4 (C=0.5, MeOH)
10		60-61	

表 3

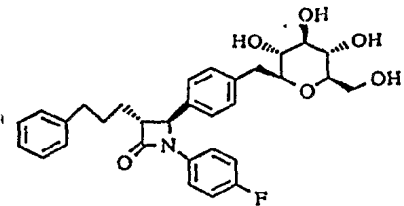
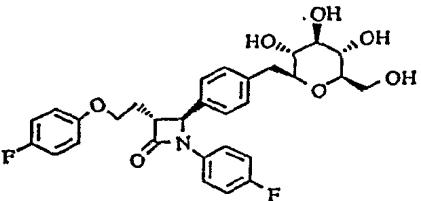
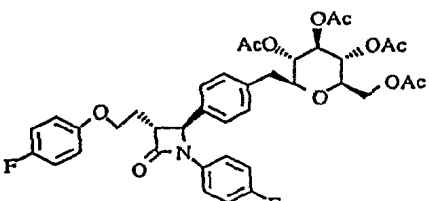
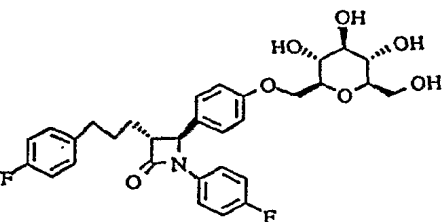
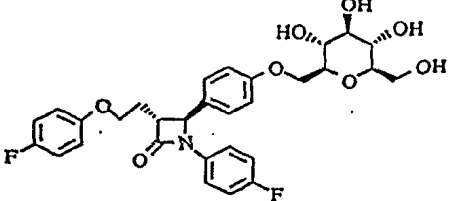
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
11		74-75	
12		65-67	-40.4 (C=0.5, CHCl <sub>3</sub> )
13		64-66	
14		61-62	
15		64-65	



表 4

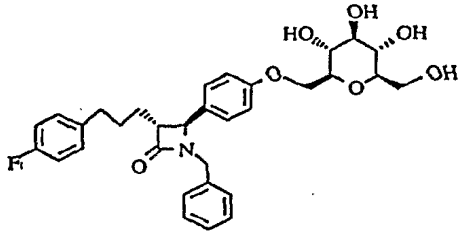
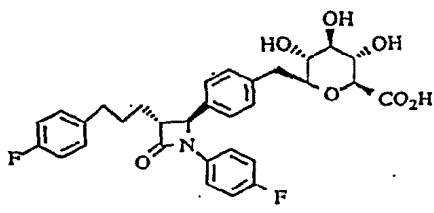
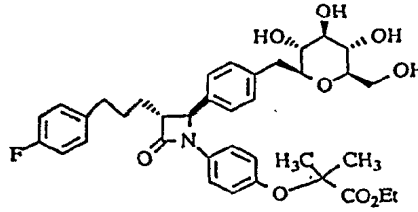
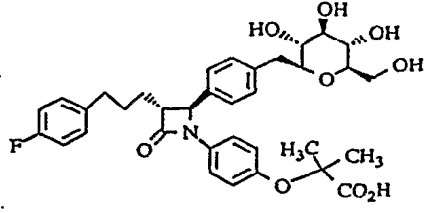
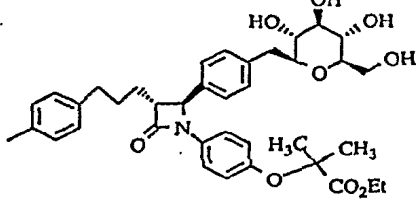
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
16		73-75	
17		105-106	
18		73-74	
19		170-172	
20		76-78	

表 5

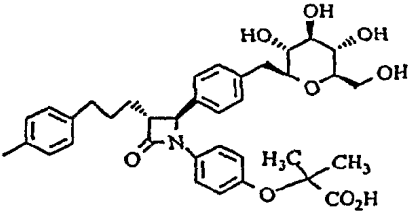
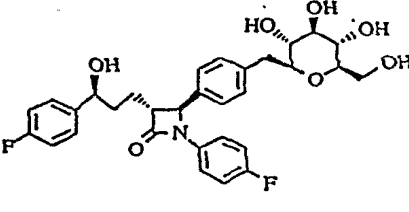
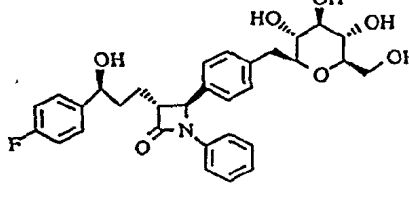
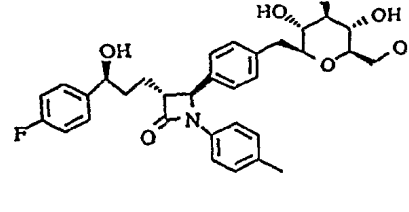
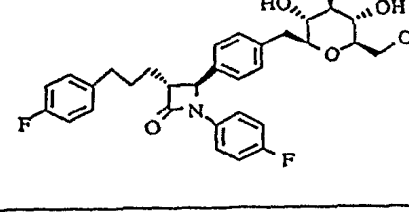
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
21		161-162	
22		115-117	-71.3 (C=0.3, MeOH)
23		104-106	-110 (C=0.5, MeOH)
24		102-104	-58.0 (C=0.3, MeOH)
25		67-69	-62.8 (C=0.5, MeOH)

表 6

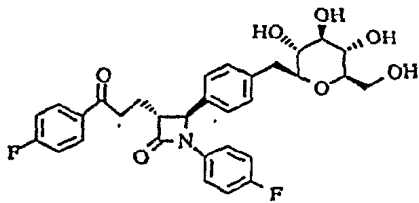
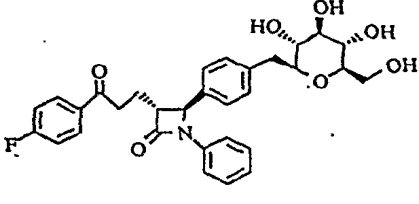
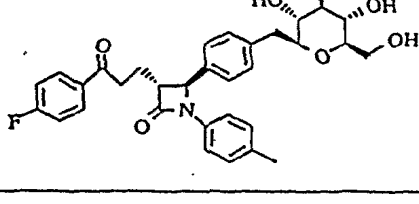
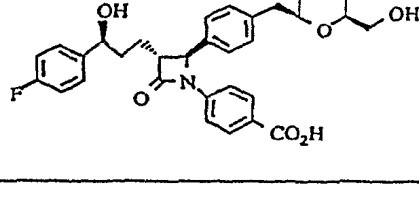
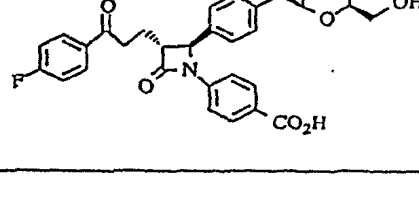
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
26		78-80	-67.2 (C=0.5, MeOH)
27		104-106	-26.0 (C=0.5, MeOH)
28		86-88	-35.7 (C=0.6, MeOH)
29		148-150	-122.0 (C=0.3, MeOH)
30		102-104	-52.0 (C=0.3, MeOH)

表 7

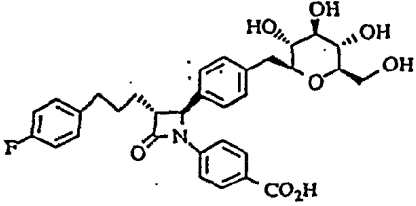
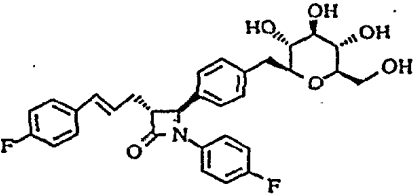
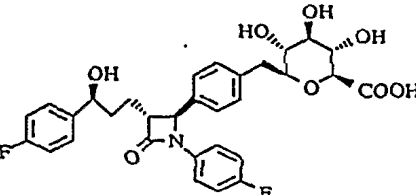
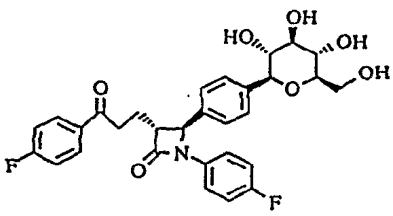
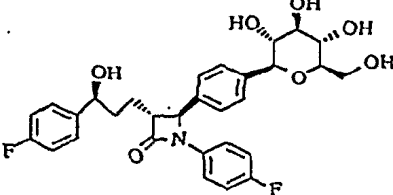
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
31		97-99	
32		liq	-39.3 (C=0.8, MeOH)
33		82-84	-47.6 (C=0.5, MeOH)
34		83-85	
35		81-83	

表 8

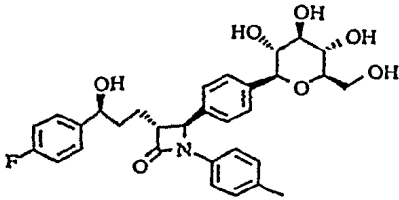
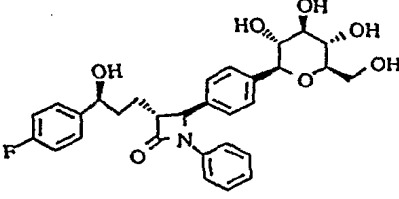
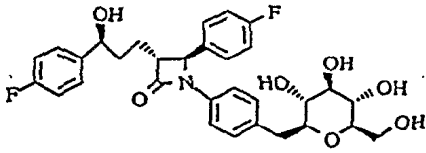
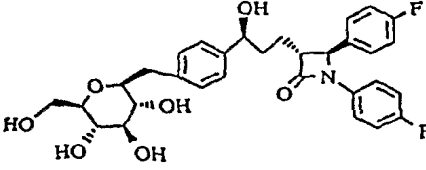
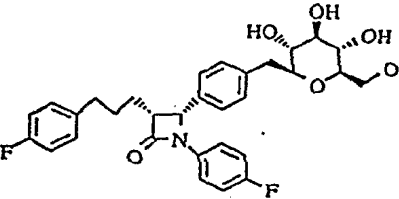
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
36		79-81	
37		80-82	
38		200-201	-69.3 (C=0.3, MeOH)
39		126-128	-42.66 (C=0.3, MeOH)
40		78-80	

表 9

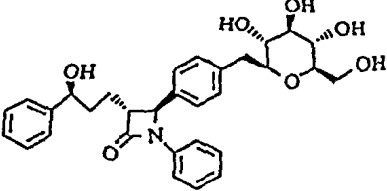
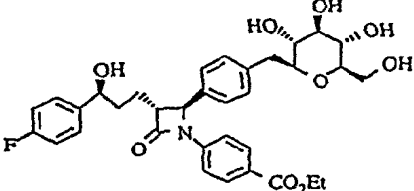
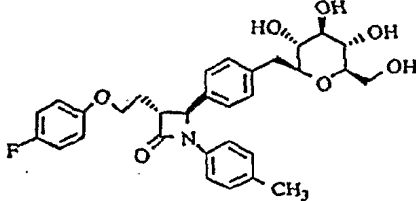
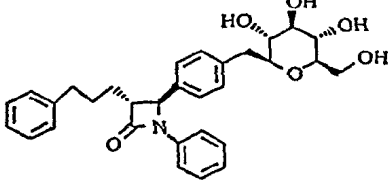
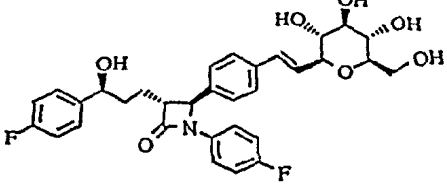
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
41		110-112	-67.2 (C=0.5, MeOH)
42		56-58	-92.0 (C=0.3, MeOH)
43		96-98	-40.4 (C=0.5, CHCl <sub>3</sub> )
44		84-86	-41.3 (C=0.3, MeOH)
45		84-86	-64.0 (C=0.25, MeOH)

表 10

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
46		153-155	-54.66 (C=0.25, MeOH)
47		72-74	-33.6 (C=1.0, MeOH)
48		81-83	-21.8 (C=1.0, MeOH)
49		111-113	-20.0 (C=0.35, MeOH)
50		61-63	-48.6 (C=0.14, MeOH)

表 1 1

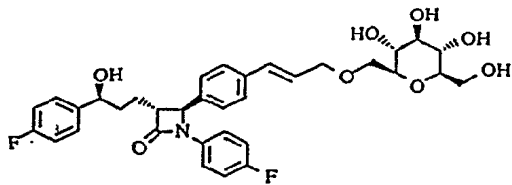
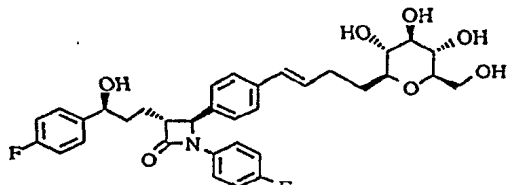
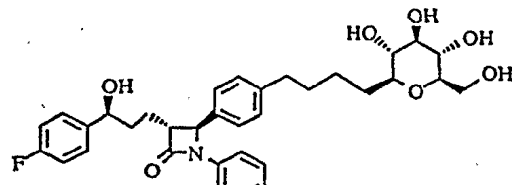
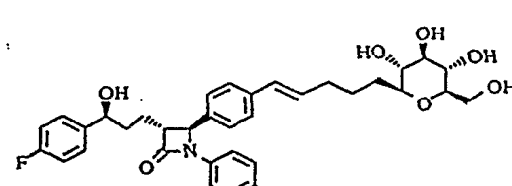
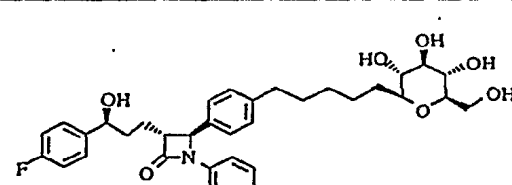
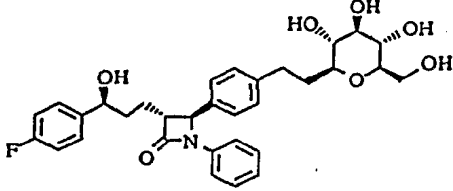
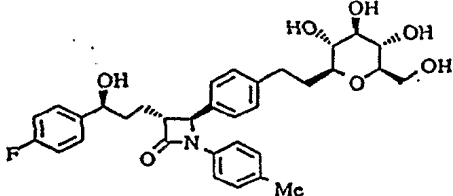
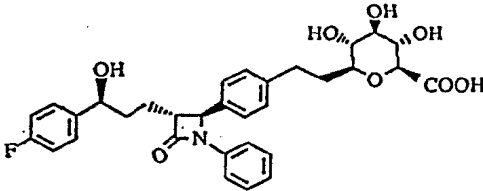
化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
51		65-67	-42.8 (C=0.25, MeOH)
52		79-81	-33.2 (C=1.0, MeOH)
53		81-83	-29.4 (C=0.5, MeOH)
54		69-71	-38.6 (C=0.35, MeOH)
55		66-68	-42.9 (C=0.35, MeOH)



表 1 2

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
56		82-84	-49.2 (C=1.0, MeOH)
57		116-118	-76.0 (C=0.3, MeOH)
58		110-112	-40.3 (C=0.7, MeOH)

また、本発明で用いるコレステロール生合成阻害剤は、HMG CoA レ  
 ダクダーゼ阻害剤、スクアレン合成阻害剤、及びスクアレンエポキシダーゼ  
 阻害剤からなる群より選ばれた少なくとも1種である。HMG CoA レダ  
 クダーゼ阻害剤は、例えばプラバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン  
 5 シムバスタチン、イタバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、  
 ロスバスタチン、ピタバスタチン、カルバスタチン (TF-802) などであ  
 る。またスクアレン合成阻害剤は、例えばスクアレスタチン1などである。  
 またスクアレンエポキシダーゼ阻害剤は、例えばNB-598 [(E)-N  
 10 -エチル-N-(6,6-ジメチル-2-ヘプチン-4-イニル)-3-[  
 3,3'-ピチオフェン-5-イルメトキシ]ベンゼン-メタナミン塩酸塩  
 ]などである。本発明ではこれらの中から選ばれた1種又は2種以上を用い  
 る。

また、本発明で用いるフィブラート系コレステロール低下剤は、クロフィ

ブラート、ベザフィブラート、シンフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、AHL-157からなる群より選ばれた少なくとも1種である。

5 本発明の薬剤は、経口又は非経口の形態で投与される。そして、一般式（I）で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤との併用は種々の態様で行える。例えば、一般式（I）で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩とコレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤とを所定の割合で配合し、更に所望に応じ適宜の添加剤や賦形剤を配合した配合剤（例えば、散剤、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、懸濁液、坐剤、軟膏剤、吸入剤など）の形態にしてもよい。ここで、添加剤、賦形剤としては、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、充填剤、緩衝剤、乳化剤、保存剤、酸化防止剤、着色剤、コーティング剤、懸濁化剤などが挙げられる。

15 また、一般式（I）で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩を収納した容器と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤を収納した容器とを単一包装してキットの形態にしてもよい。また、一般式（I）で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤とは、同時投与しても又は逐次的に投与してもよい。

本発明の薬剤の1日の投与量は、投与される化合物の効力、患者の体重、年齢、症状などで決定される。また、経口又は非経口の形態にもよるが、通常、1日1回～5回に分割して投与される。一般式（I）で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩は、0.1～100mg/kg（哺乳動物体重）/日の量を分割投与される。コレステロール生合成阻害剤は、1mg～3g/kg（哺乳動物体重）/日の量を分割投与されるが、そのうちのHMG CoAについては5～100mg/kg（哺乳動物体重）/日の量を分割投与される。フィブラート系コレステロール低下剤は、1～1000mg

／k g（哺乳動物体重）／日の量を分割投与される。

### 実施例

この実施例の薬理実験では、一般式（I）で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩として、前記表中の化合物番号56の化合物（以下、化合物56という）、及び化合物番号37の化合物（以下、化合物37という）を用いた。

#### 薬理実験1

コレステロール負荷ラットにおける、化合物56とアトルバスタチン又はフェノフィブラートとの組み合わせによる血中コレステロール低下作用の薬理実験。

体重300～500gの雄のSprague Dawleyラット（日本エスエルシー株式会社産）に、MF-2飼料（日本クレア社製）を実験開始まで与えた。実験開始時から飼料を、MF-2飼料に1%のコレステロールと0.5%のコール酸を添加した飼料に変更し、同時にポリエチレングリコール400に溶解した化合物56を0.3mg/kg、アトルバスタチンを1mg/kg又はフェノフィブラートを10mg/kgを1回7日間経口投与した。最終投与の20時間後に、エーテル系麻酔下で腹部大動脈より採血を行い、血清を分離後、コレステロール値をコレステロールEテストワコー（和光純薬）で測定した。更に化合物56を0.3mg/kgとアトルバスタチン1mg/kg又はフェノフィブラート10mg/kgとの併用効果についても同様に評価した。その結果を表13に示した。実験番号1～3は化合物56の単独、実験番号4はアトルバスタチン単独、実験番号5はフェノフィブラート単独の場合であり、実験番号5及び実験番号6は本発明の併用例である。血清コレステロール値の各低下率は対照群に対する値として示した。

表 1 3

実験 番号	投与群	投与量 (mg/kg/日)	例数	血清コレステロール 低下率(%)
1	化合物 5 6	0.03	6	1.9
2	化合物 5 6	0.3	6	6.9
3	化合物 5 6	1	6	33.5
4	アトルバスタチン	1	6	6.2
5	フェノフィブラート	10	6	10.7
6	化合物 5 6 アトルバスタチン	0.3 1	6	20.2
7	化合物 5 6 フェノフィブラート	0.3 10	6	41.3

表 1 3 によれば、化合物 5 6 の 0.3 mg/kg/日とアトルバスタチンの 1 mg/kg/日とを併用投与した場合（実験番号 6）、及び化合物 5 6 の 0.3 mg/kg/日とフェノフィブラートの 10 mg/kg/日とを併用投与した場合（実験番号 7）の血清コレステロール値の各低下率は、それぞれを単独投与した場合（実験番号 2、4、5）の血清コレステロール値の低下率のそれぞれの和以上の低下率を示し、相乗効果を発揮することが分かる。

#### 薬理実験 2

化合物 5 6 に代えて化合物 3 7 を用いた以外は、薬理実験 1 と全く同じ試験を行った。その結果を表 1 4 に示した。血清コレステロール値の各低下率は対照群に対する値として示した。

表 1 4

実験 番号	投与群	投与量 (mg/kg/日)	例数	血清コレステロール 低下率(%)
1 1	化合物 3 7	0.03	6	5.6
1 2	化合物 3 7	0.3	6	18.0
1 3	化合物 3 7	1	6	31.0
1 4	アトルバスタチン	1	6	6.2
1 5	フェノフィブラート	10	6	10.7
1 6	化合物 3 7 アトルバスタチン	0.3 1	6	31.5
1 7	化合物 3 7 フェノフィブラート	0.3 10	6	39.5

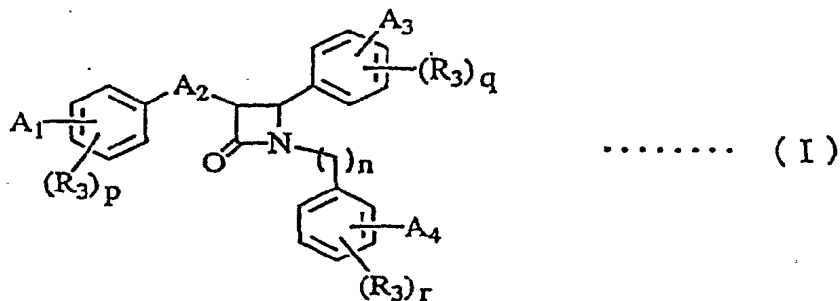
表 1 4 によれば、化合物 3 7 の 0.3 mg/kg/日とアトルバスタチンの 1 mg/kg/日とを併用投与した場合（実験番号 1 6）、及び化合物 3 7 の 0.3 mg/kg/日とフェノフィブラートの 10 mg/kg/日とを併用投与した場合（実験番号 1 7）の血清コレステロール値の各低下率は、それぞれを単独投与した場合（実験番号 1 2、1 4、1 5）の血清コレステロール値の低下率のそれぞれの和以上の低下率を示し、相乗効果を発揮することが分かる。

#### 10 産業上の利用可能性

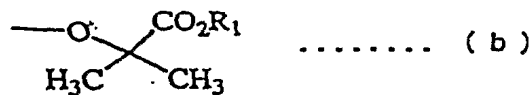
本発明の、一般式（I）で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤とを組み合わせる薬剤は、各薬剤が相乗的な作用効果を発揮し、優れた血清コレステロール低下効果或はアテローム性動脈硬化症の予防又は治療効果を示す。そのため、血清コレステロール低下若しくはアテローム性動脈硬化症の予防又は治療のために有用である。

## 請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤とを組合わせてなる血清コレステロール低下剤或はアテローム性動脈硬化症の予防又は治療剤。

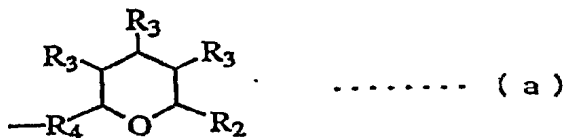


[式中、 $A_1$ 、 $A_3$  及び  $A_4$  は、水素原子、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$  のアルキル基、 $C_1 \sim C_5$  のアルコキシ基、 $-COOR_1$ 、次式：



(式中、 $R_1$  は水素原子又は  $C_1 \sim C_5$  のアルキル基である。)

- 10 で表される基、又は次式：



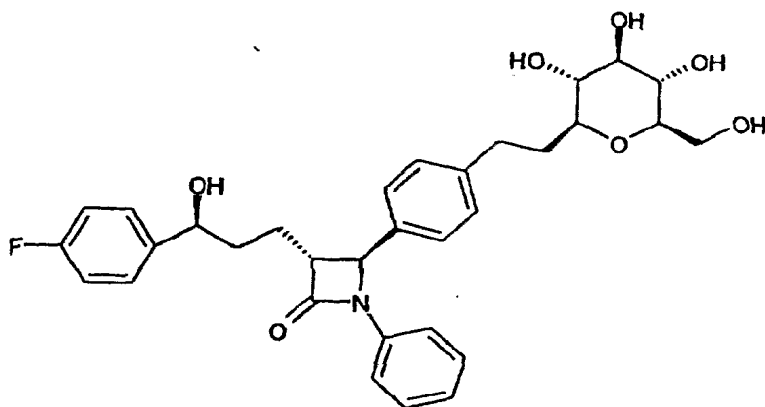
- [式中、 $R_2$  は  $-CH_2OH$  基、 $-CH_2OC(O)-R_1$  基又は  $-CO_2-R_1$  基である。 $R_3$  は  $-OH$  基又は  $-OC(O)-R_1$  基である。 $R_4$  は  $-(CH_2)_kR_5$  ( $CH_2$ )<sub>1</sub> - (但し、 $k$  と  $1$  は  $0$  又は  $1$  以上の整数であり、 $k+1$  は  $10$  以下の整数) であり、 $R_4$  基は炭素原子-炭素原子の結合でテトラヒドロピラン環に結合している。また  $R_5$  は結合を表し、単結合 ( $-$ )、 $-CH=CH-$ 、 $-OCH_2-$ 、カルボニル基又は  $-CH(OH)-$  である。]
- 15

基である。A<sub>1</sub>、A<sub>3</sub>及びA<sub>4</sub>のいずれか1つ以上は必ず上記(a)式で表される基であり、A<sub>2</sub>は、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>のアルキル鎖、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>のアルコキシ鎖、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>のアルケニル鎖、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>のヒドロキシアルキル鎖又はC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>のカルボニルアルキル鎖である。n、p、q及びrは0、1又は2の整数を表す。]

2. 前記一般式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤とを配合してなる請求項1記載の血清コレステロール低下剤或はアテローム性動脈硬化症の予防又は治療剤。

3. 前記一般式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩を収納した容器と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤を収納した容器とを単一包装してキットの形態にした請求項1記載の血清コレステロール低下剤或はアテローム性動脈硬化症の予防又は治療剤。

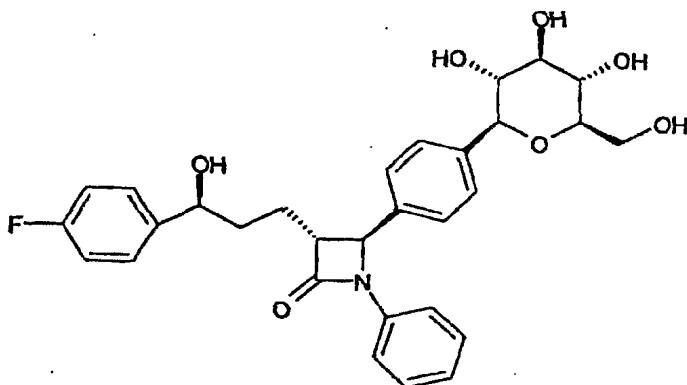
4. 前記一般式(I)で表される化合物が、次式：



の化合物である請求項1～3のいずれかに記載の血清コレステロール低下剤或はアテローム性動脈硬化症の予防又は治療剤。

5. 前記一般式(I)で表される化合物が、次式：

22



の化合物である請求項 1～3 のいずれかに記載の血清コレステロール低下剤  
或はアテローム性動脈硬化症の予防又は治療剤。

6. コレステロール生合成阻害剤が、HMG CoAレダクターゼ阻害剤  
、スクアレン合成阻害剤、及びスクアレンエポキシダーゼ阻害剤からなる群  
5 より選ばれた少なくとも 1 種であることを特徴とする請求項 1～5 のいずれ  
かに記載の血清コレステロール低下剤或はアテローム性動脈硬化症の予防又  
は治療剤。

7. フィブラート系コレステロール低下剤が、クロフィブラート、ベザフ  
イブラート、シンフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、  
10 A H L - 1 5 7 からなる群より選ばれた少なくとも 1 種であることを特徴と  
する請求項 1～6 いずれかに記載の血清コレステロール低下剤或はアテローム  
性動脈硬化症の予防又は治療剤。

8. 前記一般式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩と  
、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低  
15 下剤とを同時に又は逐次的に投与すること特徴とする請求項 1～3 のいずれ  
かに記載の血清コレステロール低下剤或はアテローム性動脈硬化症の予防又  
は治療剤の投与方法。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008678

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/397, A61P3/06, 9/10//C07D405/10, 405/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00-45/08, 31/00-31/80, A61P1/00-43/00, C07D405/00-405/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), BIOTECHABS (STN), Caplus (STN),  
REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/058732 A2 (SCHERING CORP.), 01 August, 2002 (01.08.02), Full text & US 2002/0151536 A1 & US 2002/0192203 A1 & NO 2003033355 A & EP 1353696 A2 & SK 200300948 A3 & BR 200206654 A & HU 200303915 A2 & AU 202247019 A1 & CZ 200302030 A3 & EP 1413331 A2 & KR 2004025887 A & JP 2004-521893 A	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
06 September, 2004 (06.09.04)

Date of mailing of the international search report  
21 September, 2004 (21.09.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008678

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 8-505141 A (Schering Corp.), 04 June, 1996 (04.06.96), Full text & WO 94/14433 A1 & AU 9458720 A & ZA 9309552 A & FI 9502916 A & NO 9502529 A & EP 675714 A1 & CN 1095591 A & CZ 951643 A3 & SK 9500783 A3 & JP 8-505141 A & NZ 259790 A & NZ 299704 A & US 5661145 A & SG 45147 A1 & IL 108112 A	1-7
Y	WO 02/066464 A1 (Kotobuki Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 August, 2002 (29.08.02), Full text & EP 1362855 A1 & KR 2003076690 A & BR 200206193 A & US 2004/0063929 A1 & AU 2002237522 A1 & JP 2002-237522 A1 & CN 1492865 A	1-7
A	WO 02/50090 A1 (SCHERING CORP.), 27 June, 2002 (27.06.02), & AU 200231049 A & US 2002/0137690 A1 & US 2003/0105028 A1 & NO 200302806 A & EP 1347987 A1 & SK 200300770 A3 & CZ 200301674 A3 & HU 200302269 A2 & KR 2003063414 A & BR 200116212 A & JP 2004-516299 A & CN 1483039 A	1-7
A	JP 10-512592 A (Schering Corp.), 02 December, 1998 (02.12.98), & ZA 9609089 A & AU 9675179 A & NO 9801950 A & CZ 9801294 A3 & EP 877750 A1 & SK 9800483 A3 & BR 9611401 A & NZ 321766 A & HU 9802539 A2 & CN 1205707 A & MX 9803447 A1 & KR 99067202 A & JP 2001-48895 A	1-7
A	JP 9-510970 A (Schering Corp.), 04 November, 1997 (04.11.97), & WO 95/26334 A1 & AU 9521596 A & FI 9603817 A & NO 9604008 A & EP 751934 A1 & CZ 9602815 A3 & SK 9601197 A3 & NZ 283528 A & KR 97702246 A & MX 9604030 A1 & CN 1144522 A	1-7

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008678

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 8-501110 A (Schering Corp.), 06 February, 1996 (06.02.96), & WO 94/17038 A1 & ZA 9400386 A & AU 9460872 A & FI 9503497 A & NO 9502884 A & EP 681569 A1 & CZ 9501801 A3 & SK 9500911 A3 & NZ 261714 A & CN 1118163 A	1-7
A	US 5756470 A (Schering Corp.), 26 May, 1998 (26.05.98), (Family: none)	1-7

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/008678

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in claim 8 pertains to method for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet.)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/008678

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/397, A61P3/06, 9/10 // C07D405/10, 405/12

B. 調査を行った分野  
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/00-45/08, 31/00-31/80, A61P1/00-43/00, C07D405/00-405/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2004年
日本国実用新案登録公報	1996-2004年
日本国登録実用新案公報	1994-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), BIOTECHABS (STN), Cplus (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 02/058732 A2 (SCHERING CORPORATION) 2002.08.01, 全文参照, & US 2002/0151536 A1 & US 2002/0192203 A1 & NO 200303355 A & EP 1353696 A2 & SK 200300948 A3 & BR 200206654 A & HU 200303915 A2 & AU 2002247019 A1 & CZ 200302030 A3 & EP 1413331 A2 & KR 2004025887 A & JP 2004-521893 A	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日  
06.09.2004

国際調査報告の発送日  
21.9.2004

国際調査機関の名称及びあて先  
日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員) 荒木 英 則	4C	9736
電話番号 03-3581-1101	内線 3450	

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 8-505141 A(シェリング・コーポレーション) 1996.06.04, 全文参照, & WO 94/14433 A1 & AU 9458720 A & ZA 9309552 A & FI 9502916 A & NO 9502529 A & EP 675714 A1 & CN 1095591 A & CZ 9501643 A3 & SK 9500783 A3 & JP 8-505141 A & NZ 259790 A & NZ 299704 A & US 5661145 A & SG 45147 A1 & IL 108112 A	1-7
Y	WO 02/066464 A1(壽製薬株式会社) 2002.08.29, 全文参照, & EP 1362855 A1 & KR 2003076690 A & BR 200206193 A & US 2004/0063929 A1 & AU 2002237522 A1 & JP 2002-237522 A1 & CN 1492865 A	1-7
A	WO 02/50090 A1(SCHERING CORPORATION) 2002.06.27, & AU 200231049 A & US 2002/0137690 A1 & US 2003/0105028 A1 & NO 200302806 A & EP 1347987 A1 & SK 200300770 A3 & CZ 200301674 A3 & HU 200302269 A2 & KR 2003063414 A & BR 200116212 A & JP 2004-516299 A & CN 1483039 A	1-7
A	JP 10-512592 A(シェリング・コーポレーション) 1998.12.02, & ZA 9609089 A & AU 9675179 A & NO 9801950 A & CZ 9801294 A3 & EP 877750 A1 & SK 9800483 A3 & BR 9611401 A & NZ 321766 A & HU 9802539 A2 & CN 1205707 A & MX 9803447 A1 & KR 99067202 A & JP 2001-48895 A	1-7
A	JP 9-510970 A(シェリング・コーポレーション) 1997.11.04, & WO 95/26334 A1 & AU 9521596 A & FI 9603817 A & NO 9604008 A & EP 751934 A1 & CZ 9602815 A3 & SK 9601197 A3 & NZ 283528 A & KR 97702246 A & MX 9604030 A1 & CN 1144522 A	1-7
A	JP 8-501110 A(シェリング・コーポレーション) 1996.02.06, & WO 94/17038 A1 & ZA 9400386 A & AU 9460872 A & FI 9503497 A & NO 9502884 A & EP 681569 A1 & CZ 9501801 A3 & SK 9500911 A3 & NZ 261714 A & CN 1118163 A	1-7
A	US 5756470 A(Schering Corporation) 1998.05.26 (ファミリーなし)	1-7

